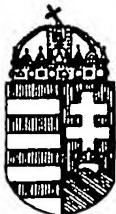


(19) Országkód:

**HU**

**MAGYAR  
köztársaság  
országos  
találományi  
hivatal**

# **SZABADALMI LEÍRÁS**

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00142

(22) A bejelentés napja: 1992. 12. 02.

Az alapul szolgáló szabadalom  
száma: 5,358,941 országkódja: US  
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak  
az oltalmi idő számítása szempontjából  
figyelembe veendő kezdő napja: 1992. 12. 02.  
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.  
  
A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(11) Lajstromszám:

**211 497 A9**(51) Int. Cl.<sup>6</sup>**A 61 K 31/66**

(72) Feltalálók:

Kramer, Kenneth A., Green Lane, Pennsylvania (US)  
Kadare, Ashok V., Norristown, Pennsylvania (US)  
Bechard, Simon R., Laval, Quebec (CA)

(73) Szabadalmas:

MERCK &amp; Co. Inc., Rahway, New Jersey (US)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54) **Szárazon formált bisz-foszfonsav-származékot és laktózt tartalmazó  
készítmények**

**Az átmeneti oltalom az 1–8. igénypontokra vonatkozik.**

**211 497 A9****HU**

A gyógyszeripar különböző módszereket alkalmaz gyógyszerészeti hatóanyagok tabletta készítmény formájában történő előállításához. Az egyik legelterjedtebb módszer ezek közül a nedves granulálás.

Ismert, hogy több bisz-foszfonsav-származék használható csontreszorcióval kapcsolatos betegségek kezelésére és megelőzésére. A vegyületek jellemző példái a következő dokumentumokban találhatók: USP 3 962 432, USP 4 054 598, USP 4 267 108, USP 4 327 039, USP 4 621 077, USP 4 624 947, USP 4 746 654, USP 4 922 077 és a 0 252 504. számon közöttött európai szabadalmi leírás. A bisz-foszfonsavak tablettaává alakítására szolgáló hagyományos eljárások azonban súlyos nehézségeket vetnek fel.

Például a bázisos nitrogéntartalmú csoportot tartalmazó bisz-foszfonsavak kölcsönhatásba léphetnek a szokásos készítményekben szereplő laktózzal, ami elszíneződéshez, instabilitáshoz és hatáscsökkenéshez vezet. A hatóanyag ilyen lebomlása különösen kifejezett víz és/vagy magas hőmérséklet jelenlétében. Feltételezések szerint ez az inkompatibilitás főként az ún. Maillard (vagy "barnulási") reakció eredménye, amelynek során a bisz-foszfonsavban lévő szabad aminocsoport a cukor (például laktóz) glikozidos hidroxilcsoportjával reagál, és ez óhataltanul barna színű bomlás-termékek képződéséhez vezet. Bár ez a probléma elkerülhető, ha kihagyják a laktózt, a laktóz, mint inert hígítószer alkalmazása általában mégis kívánatos.

A találmány ezt a problémát oldja meg, oly módon, hogy olyan tabletta készítményt és az ezen készítmény előállítására szolgáló eljárást hoz létre, amely a készítményben lévő bisz-foszfonsav és a laktóz közötti kölcsönhatást kiküszöböli. Ezenkívül a találmány egy eljárástechnikai előnyvel is szolgál, mivel a találmányhoz a komponenseket csak össze kell keverni granulálás vagy a préselés előtti vízhozzáadás nélkül.

A találmány tárgya egyrészi eljárás bisz-foszfonsav-származékot tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására közvetlenül préselhető (szárazon kevert) tabletta összetételel. Az eljárás során bisz-foszfonsav keveréket és minimális mennyiségi egyéb eljárási segédanyagokat alkalmazunk, vizet nem adagolunk. A tabletta készítményt úgy állítjuk elő, hogy a készítmény komponenseit összekeverjük hidratálás nélkül (vagyis a keverékhez vizet nem adagolunk), majd a keveréket közvetlenül préseljük.

Közlebbről a találmány tárgya eljárás hatóanyaggal körülbelül 10% bisz-foszfonsavat tartalmazó tabletta előállítására, amelynek során elegyet állítunk elő, oly módon, hogy a hatóanyagot hígítószerrel, száraz kötőanyaggal, szétlesést elősegítő szerrel, és adott esetben egy vagy több további komponenssel, amely lehet préselési segédanyag, ízesítőanyag, ízjavító anyag, édesítőszer, konzerválószer; összekeverjük, a keverékhez kenőanyagot adagolunk és a kapott síkosított keveréket a kívánt tabletta formába préseljük.

Az ismertetett eljárás alkalmazható szilárd adagolási formák, főként tabletta előállítására, amelyeket a gyógyászatban lehet alkalmazni.

Az előnyös hígítószerek közül megemlíjtük a lak-

tózt. Főként a vízmentes laktóz előnyös az eljárás áramlási paraméterei szempontjából, bár a hidratált, gyorsan folyó laktóz is használható.

A száraz kötőanyagok közül előnyös a cellulóz. Különösen előnyös a mikrokristályos cellulóz. A mikrokristályos cellulóz kereskedelmi forgalomban az FMC Corporation termékeként "Avicel" néven kapható.

A szétesést elősegítő szer lehet valamely módosított keményítő vagy módosított cellulóz polimer, előnyös a kroszkarmelláz-nátrium NF. A típus kereskedelmi forgalomban az "Ac-di-sol" néven kapható.

A kenőanyagok közül előnyös például a magnézium-sztearát.

A találmány szerint hatóanyagként alkalmazható bisz-foszfonsav-származékok közül példaként a következőket emlíjtük:

4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
N-metil-4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
4-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
3-amino-1-hidroxi-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
3-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil-amino)-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,

1-hidroxi-2-[3-piridi]etilidén-1,1-bisz-foszfonsav, és  
4-(hidroxi-metilén-1,1-bisz-foszfonsav)-piperidin.

Ugyancsak alkalmazhatók az említett vegyületek gyógyászatilag megfelelő sói.

A bisz-foszfonsavak előállítására szolgáló eljárások ismertek, lásd például USP 3 962 432, USP 4 954 598, USP 4 267 108, USP 4 327 039, USP 4 407 761, USP 4 621 077, USP 4 624 947, USP 4 746 654, USP 4 922 077, és a 0 252 504 számon közöttött európai szabadalmi leírás. Konkrétan a 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav és a 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav mononátriumsótrihidrát előállítására szolgáló eljárások sorrendben a 4 407 761. illetve 4 922 077 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismertek.

A bisz-foszfonsav-származék gyógyászatilag alkalmazható sói ugyancsak felhasználhatók a találmány szerint. A bisz-foszfonsavak bázisos sói közül példaként megemlíjtük az ammóniumsókat, az alkálifémsókat, így a kálium- és nátriumsókat (beleértve a mono-, di- és trinátriumsókat), különösen előnyösek a nátriumsók, továbbá az alkáliföldfémek, például a kalcium- és magnéziumsókat, a szerves bázisokkal alkotott sók, például a diciklohexil-aminosókat, az N-metil-D-glükaminsókat, és az aminosavakkal, például az argininnel, lizinnel és hasonlókkal alkotott sók. Előnyösek a nem toxikus biológiaileg elfogadható sók. Ezek a sók ismert eljárásokkal állíthatók elő, lásd például USP 4 922 077. számú szabadalmi leírás.

Találmányunk értelmében a bisz-foszfonsav-származékok közül előnyös a 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav. Még előnyösebb, ha a bisz-fos-

fonsav a 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav nátriumsója, különösen előnyösen 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav mononátriumsója trihidrátja.

A találmany vonatkozik az ismertetett eljárásával előállított, bisz-foszfonsavat tartalmazó közvetlenül préselt gyógyszerkészítményre, például tabletta is. Általában az ilyen készítmény hatóanyagként kb. 0,5–40 tömeg% bisz-foszfonsavat és kb. 60–99,5 tömeg% segédanyagot tartalmaz víz hozzáadása nélkül. Közelebbről a segédanyagok a következők: hígítószer, száraz kötőanyag, szétesést elősegítő szer és kenőanyag. Az előnyös segédanyagok közül meglemlítjük a vízmentes laktózt vagy a hidratált, gyorsan folyó laktózt; a mikrokristályos cellulózt, a kroszkarmelláz-nátriumot és a magnézium-sztearátot.

Az előnyös gyógyszerkészítmények hatóanyagként kb. 0,5–40 tömeg% bisz-foszfonsavat, valamint kb. 10–80 tömeg% vízmentes laktózt vagy hidratált, gyorsan folyó laktózt; kb. 5–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt; kb. 0,5–10 tömeg% kroszkarmelláz-nátriumot és kb. 0,1–5 tömeg% magnézium-sztearátot tartalmazznak.

Az előnyös gyógyszerkészítmények általában tabletta alakúak. A tabletta lehet például 50 mg–1,0 g nettó tömegű, előnyösen 100–500 mg nettó tömegű, különösen előnyösen 200–300 mg nettó tömegű.

A találmany szerinti gyógyszerkészítmények közül különösen előnyösek azok, amelyek kb. 0,5–25 tömeg% bisz-foszfonsav-származékot tartalmaznak a következők közül: 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav és 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav mononátriumsó-trihidrát; tartalmaznak továbbá kb. 30–70 tömeg% vízmentes laktózt vagy hidratált, gyorsan folyó laktózt; kb. 30–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt; kb. 0,5–5 tömeg% kroszkarmelláz-nátriumot és kb. 0,1–2 tömeg% magnézium-sztearátot.

Különösen előnyösek azok a gyógyszerkészítmények, amelyek kb. 1–25 tömeg% hatóanyagot, kb. 40–60 tömeg% vízmentes laktózt, kb. 35–45 tömeg% mikrokristályos cellulózt, kb. 0,5–2 tömeg% kroszkarmelláz-nátriumot és kb. 0,1–1 tömeg% magnézium-sztearátot tartalmaznak. A kereskedelmi elterjesztésre szánt előnyös gyógyszerkészítmények közül a következőket említiük:

2,5 mg hatóképességű szabad savat tartalmazó tabletta:

kb. 1,63 tömeg% 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav-mononátriumsó-trihidrát; kb. 56,87 tömeg% vízmentes laktóz; kb. 40 tömeg% mikrokristályos cellulóz; kb. 1 tömeg% kroszkarmelláz-nátrium és kb. 0,5 tömeg% magnézium-sztearát.

5 mg hatóképességű szabad savat tartalmazó tabletta:

kb. 3,25 tömeg% 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav-mononátriumsó-trihidrát; kb. 55,25 tömeg% vízmentes laktóz; kb. 40 tömeg% mikrokristályos cellulóz; kb. 1 tömeg% kroszkarmelláz-nátrium és kb. 0,5 tömeg% magnézium-sztearát.

25 mg hatóképességű szabad savat tartalmazó tabletta:

kb. 16,4 tömeg% 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav-mononátriumsó-trihidrát; kb. 42,1 tömeg% vízmentes laktóz; kb. 40 tömeg% mikrokristályos cellulóz; kb. 1 tömeg% kroszkarmelláz-nátrium és kb. 0,5 tömeg% magnézium-sztearát.

50 mg hatóképességű szabad savat tartalmazó tabletta:

kb. 21,8 tömeg% 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav-mononátriumsó-trihidrát; kb. 36,7 tömeg% vízmentes laktóz; kb. 40 tömeg% mikrokristályos cellulóz; kb. 1 tömeg% kroszkarmelláz-nátrium és kb. 0,5 tömeg% magnézium-sztearát.

A találmany szerinti tabletta alakú gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak egy vagy több további formálási

15 segédanyagot, amely a gyógyszerészeti formálásnál ismert rendkívül sokféle vivőanyag közül választható. A tabletta kívánt tulajdonságai függvényében bármely számú komponens választható önmagában vagy kombinációban a tabletta készítmények előállításánál 20 ismert tulajdonságaik szerint. Az ilyen komponensek közül példaként meglemlítjük a hígítószereket, a préselési segédanyagokat, szétesést elősegítő szereket, kenőanyagokat, kötőanyagokat, színesítőanyagokat, ízjavítókat, édesítőszereket és a konzerválószereket.

25 Leírásunkban a "tabletta" kifejezésen préselt gyógyszerészeti adagolási készítményeket értünk, amelyek lehetnek tetszés szerinti alakúak és méretűek, lehetnek bevonattal ellátottak vagy bevonat nélküliek. A bevonatként alkalmazható anyagok közül példaként 30 meglemlítjük a hidroxi-propil-metil-cellulózt, a hidroxi-propil-cellulózt, a titán-oxidot, a talkumot, az színesítőszereket és a színezékeket.

A találmany szerinti gyógyszerkészítmények a kalcium vagy foszfát metabolizmus rendellenességeinek 35 és az ezzel kapcsolatos betegségeknek a terápiás célú vagy profilaktikus célú kezelésére használhatók. Ezeket a betegségeket két csoportba oszthatjuk:

40 1) Kalciumosok, főként kalcium-foszfát abnormális (ektópiás) lerakódásai, szövetek patológikus keményedése és csontdeformálódások.

45 2) Olyan kondíciók, amelyek számára a csontreszorció csökkenése előnyös lehet. A csontreszorció csökkenése javíthatja a rezorpció és a képződés közötti egyensúlyt, csökkenti a csontveszeséget vagy csontnövekedést eredményez. A csontreszorció csökkenése enyhítheti az oszteolitikus bántalmakkal kapcsolatos fájdalmakat és csökkenheti az ilyen bántalmak megjelenését és/vagy növekedését.

Ezek a betegségek a következők: oszteoporózis 50 (beleértve az ösztrogéniányt, a glükokortikoid által kiváltott és az öregséggel kapcsolatos nehéz mozgást), a csontképzési zavar, a Paget-betegség, csontképződés-sel kapcsolatos izomgyulladás, Bechterew-kór, rosszindulatú hiperkalcémia, áttételes csontbetegségek, peridontális betegség, epeköbetegség, vesekőbetegség, 55 uréterkő-betegség, hőlyagkő, az erek megkeményedése (szklerózis), ízületi gyulladás, bursitis, ideggyulladás és tetánia.

60 A megnövekedett csontreszorciót patologikusan magas kalcium és foszfát koncentrációk kísérhetik a

plazmában, ezek enyhíthetők a találmany szerinti gyógyszerkészítmények alkalmazásával.

A következő példákat a találmany illusztrálása céljából adjuk meg, ezek nem szolgálhatnak a találmany oltalmi körének vagy szellemének korlátozására.

### 1. példa

Eljárás 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav tartalmú 5 mg-os tableták előállítására

Komponensek	Tablettánként	4000 tablettánként
hatóanyag (mononátriumsó- trihidrát)	6,55 mg	26,2 g
vízmentes laktóz NF	110,45 mg	441,8 g
NF mikrokristá- lyos cellulóz	80,0 mg	320,0 g
NF magnézium- sztearát tapintha- tatlan por	1,00 mg	4,0 g
kroszkarmellóz- nátrium NF A típus	2,00 mg	8,0 g

A hatóanyagot (amely tablettaánként 5 mg vízmen-tes szabad savval egyenértékű) az NF szerinti mikro-kristályos cellulóz egyharmad részével és az NF szerinti vízmentes laktóz felével szalagkeverőben 5 percig 20 ford/perc sebességgel előkeverjük. Az előkeverékhöz hozzáadjuk az NF szerinti mikrokristályos cellulóz fennmaradó kétharmad részét és az NF szerinti vízmentes laktóz másik felét. Az elegyet 10 percig 20 ford/perc sebességgel keverjük. Ekkor az összekeverett porhoz hozzáadjuk a kroszkarmellóz-nátriumot és a keveréket tovább keverjük 5 percig 20 ford/perc sebességgel. Végül a keverékhez hozzáadjuk a magnézium-sztearátot oly módon, hogy azt 90 mesh lyukátmérőjű szitán engedjük át, és a keveréket további 5 percig keverjük 20 ford/perc sebességgel. A sűrítött keveréket préseljük, és így 5 mg hatóanyagot tartalmazó tabletákat állítunk elő.

### 2. példa

Eljárás 25 mg 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsavat tartalmazó tableták előállítására

Komponensek	Tablettánként	4000 tablettánként
hatóanyag (mononátriumsó- trihidrát)	32,75 mg	131,0 g
vízmentes laktóz NF	84,25 mg	337,0 g
NF mikrokristá- lyos cellulóz	80,0 mg	320,0 g
NF magnézium- sztearát tapinthatatlan por	1,00 mg	4,0 g
kroszkarmellóz- nátrium NF-A típus	2,00 mg	8,0 g

A tablettaánként lényegében az 1. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

### 3. példa

Eljárás 50 mg 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsavat tartalmazó tableták előállítására

Komponensek	Tablettánként	4000 tablettánként
hatóanyag (mononátriumsó- trihidrát)	65,55 mg	163,75 g
vízmentes laktóz NF	110,0 mg	275,0 g
NF mikrokristá- lyos cellulóz	120,0 mg	300,0 g
NF magnézium- sztearát tapinthatatlan por	1,5 mg	3,75 g
kroszkarmellóz- nátrium NF-A típus	3,00 mg	7,5 g

A tablettaánként lényegében az 1. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

### 25. 4. példa

#### Stabilitásvizsgálatok

Tablettákat készítünk a hatóanyagból (amely 5 mg vízmentes szabad 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsavnak felel meg tablettaánként) különböző körül-mények között, különböző vívőanyagokkal. Ezeket a tablettaánként nyitott edény körülmények között 40 °C-on 75% relatív nedvességtartalomnál stabilitási vizsgálatoknak vetjük alá. A következő megfigyeléseket tettük:

- 1) A tabletta 2 héten belül elszíneződik azoknál a készítményeknél, amelyeket nedves granulálással állítottunk elő és amelyek vízmentes laktózt tartalmaznak.
- 35 2) A tabletta elszíneződés 4 héten belül figyelhető meg azoknál a készítményeknél, amelyeket nedves granulálással állítottunk elő, és amelyek hidratált laktózt tartalmaznak.
- 40 3) Négy hét után sem figyelhető meg a tabletta elszíneződése azon készítmény esetén, amelyeket közvetlenül préseléssel (száraz keverékből) állítottunk elő. A hatóanyag meghatározásával igazolható, hogy a hatáskepesség nem csökken ezen idő alatt és bomlástermékek sem keletkeznek.

Bár leírásunk a találmany elveit ismerteti és illusztrációs célból példákat is szerepeltek, magától értelődik, hogy a találmany gyakorlatba vétele magában foglalja az itt ismertetett eljárások és jegyzőkönyvek valamennyi alkalmi változatát, adaptálását, módosítását, törlését vagy kiegészítését, amelyek a következő igénypontok és ekvivalenseik oltalmi körén belül vannak.

### 55. SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény, amely kb. 0,5–40 tömeg% egy, a következők közül választott hatóanyagot vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját:

4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
 N-metil-4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-fosz-  
 fonsav,  
 4-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-butilidén-1,1-bi-  
 sz-foszfonsav,  
 3-amino-1-hidroxi-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
 3-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-propilidén-1,1-  
 bisz-foszfonsav,  
 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil-amino)-propilidén-  
 1,1-bisz-foszfonsav,  
 1-hidroxi-2-[3-piridil]etilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
 és  
 4-(hidroxi-metilén-1,1-bisz-foszfonsav)-piperidin,  
 és kb. 60–99,5 tömeg% lényegében a következőkből  
 álló vízmentes laktózt, mikrokristályos cellulózt,  
 kroszkarmellóz-nátriumot, magnézium-sztearátot  
 tartalmaz.  
 2. Gyógyszerkészítmény, amely kb. 0,5–40 tö-  
 meg% egy a következők közül választott hatóanyagot  
 vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját:  
 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
 N-metil-4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-fosz-  
 fonsav,  
 4-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-butilidén-1,1-  
 bisz-foszfonsav,  
 3-amino-1-hidroxi-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
 3-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-propilidén-1,1-  
 bisz-foszfonsav.  
 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil-amino)-propilidén-  
 1,1-bisz-foszfonsav.

1-hidroxi-2-[3-piridil]etilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
 és  
 4-(hidroxi-metilén-1,1-bisz-foszfonsav)-piperidin,  
 és kb. 10–80 tömeg% vízmentes laktózt  
 5 kb. 5–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt;  
 kb. 0,5–10 tömeg% kroszkarmellóz-nátriumot; és  
 kb. 0,1–5 tömeg% magnézium-sztearátot tartalmaz.  
 3. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény,  
 amely kb. 0,5–25 tömeg% hatóanyagot, kb. 30–70 tö-  
 meg% vízmentes laktózt, kb. 30–50 tömeg% mikro-  
 kristályos cellulózt, kb. 0,5–5 tömeg% kroszkarmellóz-  
 nátriumot, és kb. 0,1–2 tömeg% magnézium-sztearátot  
 tartalmaz.  
 4. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény,  
 15 amelyben a hatóanyag 4-amino-1-hidroxi-butilidén-  
 1,1-bisz-foszfonsav.  
 5. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény,  
 amelyben a hatóanyag 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-  
 bisz-foszfonsav mononátriumsó-trihidrát.  
 20 6. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény,  
 amely kb. 1–25 tömeg% hatóanyagot, 4-amino-1-hid-  
 roxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav mononátriumsó-tri-  
 hidrátot, kb. 40–60 tömeg% vízmentes laktózt, kb. 35–  
 25 45 tömeg% mikrokristályos cellulózt, kb. 0,5–2 tö-  
 meg% kroszkarmellóz-nátriumot és kb. 0,1–1 tömeg%  
 magnézium-sztearátot tartalmaz.  
 7. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény  
 tabletta formában.  
 8. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény tab-  
 30 letta formában.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**